

25 FEB 2005

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/16940

18.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 2 年   8 月 2 9 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 2 - 2 4 9 8 3 8  
Application Number:

[ST. 10/C] :      [ J P 2 0 0 2 - 2 4 9 8 3 8 ]

出   願   人      東レ株式会社  
Applicant(s):

REC'D 06 NOV 2003

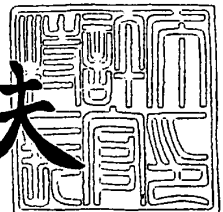
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 2 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 66L01050-A

【提出日】 平成14年 8月29日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07B 47/00

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
    究所医薬研究所内

    【氏名】 吉井 良二

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
    究所医薬研究所内

    【氏名】 青木 孝夫

【特許出願人】

    【識別番号】 000003159

    【住所又は居所】 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号

    【氏名又は名称】 東レ株式会社

    【代表者】 榊原 定征

    【電話番号】 03-3245-5648

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005186

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

    【物件名】 図面 1

【プルーフの要否】 要

## 【書類名】明細書

## 【発明の名称】

ビスホスホン酸誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ビスホスホン酸誘導体又はその塩と生理学的体液と接触することにより液体—ゲル相転移を起こす基剤とを含有する医薬組成物。

## 【請求項 2】

ビスホスホン酸誘導体又はその塩と口腔または関節腔で液体—ゲル相転移を起こす基剤とを含有する医薬組成物。

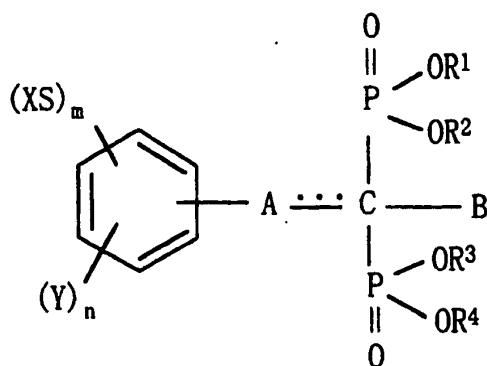
## 【請求項 3】

ビスホスホン酸誘導体又はその塩とメタアクリル酸系コポリマー、多価アルコールおよび可溶化剤とを含有する医薬組成物。

## 【請求項 4】

ビスホスホン酸誘導体又はその塩が一般式 (I)

## 【化 1】



[式中、Xは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基、フェニル基またはナフチル基（フェニル、ナフチル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ハロゲン、または水酸基で置換されていてもよい）を表し、Yは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子数2～8の直鎖または分岐鎖アルケニル基

、炭素原子数 3～8 のシクロアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基またはハロゲン（パラ位に置換した塩素は除く）を表し、m、n はそれぞれ独立して 0、1、2 または 3 を表し、 $\cdots$  は二重結合または単結合を表し、A は  $-(D)b-(CH_2)c-$ （D は硫黄、酸素、 $NR^5$ （ $R^5$  は水素または炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す、ただし、D は直接メタンビスホスホン酸に結合する、c は 0～3 の整数であり、b は 0 または 1 である）、または  $-(CH=CH)d-CH=$ （d は 0 または 1 であり、A が  $-(CH=CH)d-CH=$  を表す場合、B は存在しない）であり、B は水素、炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキルである）を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、水素、炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい。] により表されるメタンビスホスホン酸誘導体、またはその水和物であることを特徴とする請求項 1～3 記載の医薬組成物。

#### 【請求項 5】

一般式 (I) 中の X が炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、Y は前記定義に同じであり、m、n はそれぞれ独立して 0 または 1 であり、 $\cdots$  が単結合であり、A が  $-S-(CH_2)c-$ （c は請求項 4 の定義と同じ）であり、B は水素または炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は請求項 4 の定義と同じ、である請求項 4 記載の医薬組成物。

#### 【請求項 6】

基剤が少なくとも 1 種類の高糖類であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

#### 【請求項 7】

高糖類がジェランガム、および／またはカラギーナンであることを特徴とする請求項 6 記載の医薬組成物。

#### 【請求項 8】

メタアクリル酸系コポリマーがアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メ

タアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマーであることを特徴とする請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

医薬組成物が口腔用であることを特徴とする請求項 1 ～ 3 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

口腔が歯周ポケットであることを特徴とする請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

医薬組成物が歯周病治療用であることを特徴とする請求項 1 ～ 3 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ビスホスホン酸誘導体又はその塩の局所投与に優れた医薬組成物に関するものであり、例えば生理学的体液と接触し液体－ゲル相転移を起こす基剤とを含有する医薬組成物、口腔又は関節腔で液体－ゲル相転移を起こす基剤とを含有する医薬組成物、及びメタアクリル酸系コポリマー等を含有する医薬組成物に関するものであり、より好ましくは、組成物が未ゲル化液体形態として局所投与され、該投与部位においてゲル化する本発明の医薬組成物は歯周病治療に好適に用いられる。

【0002】

【従来の技術】

歯周病は慢性歯肉炎が進行し、炎症が歯肉以外の歯周組織に波及した疾患で、歯周組織の進行性の破壊を伴う。臨床的には歯肉の慢性炎症、歯周ポケットからの出血、歯槽骨退縮などを認め、破壊の進行により歯の動揺や移動が生じ、終局的には歯が自然脱落するか、抜歯の必要が生じることが知られている。歯周病の治療としては原因物質であるプラークおよび歯石の除去、歯肉再付着を目的としたルートプレーニングや歯周外科手術による変性壊死組織の除去などが行われている（医歯薬出版株式会社発行 歯周治療学（第2版）215～226頁（1992年））。歯周病に対する薬物治療には、歯周炎関連細菌の除去を目的として

テトラサイクリン系抗生物質が主に使用されている。しかし、歯周病の重要な臨床像である歯槽骨退縮に直接作用する薬剤は現在のところ存在せず、このような作用を有する薬剤は歯周病の新規治療薬としての有用性が期待される。

ビスホスホン酸は生体内で安定なピロリン酸の構造類縁体であり、異所性石灰化抑制作用や骨吸収抑制作用等の生物学的作用を有する。ビスホスホン酸は悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、骨paget病、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎等の治療薬として既に臨床で使用されているが、その薬理作用により、歯周病による歯槽骨吸収への作用も期待される。ビスホスホン酸はラットにおいて歯周組織破壊抑制作用が報告されている (J. Dent. Res. 11, 1430-1433 (1988)) ほか、第2世代のビスホスホン酸であるアレンドロネートがサルおよびイヌ歯周病モデルにおいて、経口投与で歯槽骨破壊を抑制したことが近年報告されている (J. Periodontol 63, 825-830 (1992); J. Periodontol 66 (3), 211-217 (1995))。また、インカドロン酸二ナトリウムは強力な骨吸収抑制作用を有する第3世代のビスホスホン酸であり (特公平7-629号)、ハムスター歯周病モデルにおいて歯槽骨退縮抑制作用を (歯科基礎医学会雑誌 36 (5), 510-519 (1994))、またイヌ歯周病モデルにおいて歯槽骨退縮抑制およびアタッチメントレベル改善作用を、それぞれ皮下あるいは経口投与にて発現することが既に報告されている (J. Periodont. Res. 33, 196-204 (1998))。

#### 【0003】

このような、経口投与、皮下注射並びに静脈注射等の全身投与の場合は、歯槽骨患部に薬効を発現する濃度のビスホスホン酸が移行することによって骨吸収抑制作用が発現すると考えられるが、同時に他の組織へも同様にビスホスホン酸が移行することによって、殊に全身の骨組織においても同様に骨吸収抑制作用を発現し、好ましくない作用が発現する可能性がある。そこで、ビスホスホン酸を局所に投与する試みがなされており、例えば、リセドロネートの第一臼歯に隣接する骨膜付近への局所投与、並びにパミドロネートの口蓋側粘膜下への局所投与が、ラット臼歯の実験的移動モデルに有効であることが報告されている (J. Dent. Res. 73 (8), 1478-1484 (1994); Orthod. Waves 57 (5), 307-317 (1998))。

#### 【0004】

しかしながら、現在までヒトにおいて臨床的に利用可能なビスホスホン酸の局所投与用歯槽骨退縮抑制剤は全く報告がない。特表平7-502506号には、第2世代のビスホスホン酸であるアレンドロネートの歯周病治療用組成物が開示されているが、その主たる投与方法は経口若しくは静脈注射による全身投与である。該組成物の局所投与については、歯及び歯肉の炎症部位に直接添付できる旨の記載があるが、投与量、投与部位等の具体的開示は全くなく、単に可能性を示唆しているに過ぎない。しかも、この歯及び歯肉の炎症部位は唾液や歯肉溝からの滲出液によって常時洗われており、該組成物を直接添付する方法では薬物は簡単に流失してしまうため、歯槽骨への高濃度のアレンドロネートの移行は全く期待できない。

#### 【0005】

この様な背景から、特開2001-213779号および特開2001-213780号には、ビスホスホン酸を歯槽粘膜刺入法により局所投与する注射用医薬組成物について開示されている。この組成物は歯槽粘膜下に直接注射するので、高濃度の薬物を歯槽骨へ送達することが可能となるが、刺入に伴う医者の技術的負担、患者の肉体的負担を伴うものである。

#### 【0006】

また、特表2000-504718号には、ビスホスホン酸を徐放性ゼラチン基剤に含有させた局所用製剤について開示されている。この製剤は歯周外科手術後の歯槽骨近傍に固形製剤を埋め込む方法により投与されており、前述のビスホスホン酸の歯槽粘膜刺入法により局所投与以上に医者の技術的負担、患者の肉体的負担を伴うものである。

#### 【0007】

一方、口腔内の局所疾患部位の治療を意図した製剤としては、既に液剤や軟膏剤が利用されている。液剤は口腔内の隅々まで薬物を送達することができるが、唾液と共に簡単に流れてしまうために薬物を歯槽骨へ送達することは困難である。軟膏剤は液剤と比較した場合、唾液による流失は多少は少ないものの、その効果は充分とはいえず、この様な製剤では高濃度の薬物を歯槽骨へ送達することは期待できない。

唾液による製剤の流失を抑え、口腔内で薬物を持続的に放出させる製剤については各種剤型が提案されており、口腔粘膜に付着させ持続的に薬物を放出させる口腔内付着型徐放性製剤として錠剤、フィルム製剤等が提案されている。しかしながら、これらの製剤は口腔内粘膜、歯肉外側（歯根と反対側の歯肉上皮）に付着させることにより投与されるが、歯肉外側から歯槽骨へ至る薬物吸収ルートでは、歯肉内部の脈管系が発達しているために、薬物は歯槽骨に到達せずに脈管から血流に乗って全身へ移行してしまうので歯槽骨への選択的な薬物移行は難しい。なおかつ、歯肉外側に付着させた場合、唾液との接触が頻繁であるため、製剤の侵蝕は避けようがなく、薬物の持続的放出には限界がある。

#### 【0008】

特許第3051154号には、薬物を含有した生体内分解性ポリマー（ラクチドおよびグリコリドのコポリマー）からなる歯周ポケット挿入用の固形製剤について、特開2001-163768号、特表2001-504439号には、粘膜付着性の基剤を使用した歯間・歯周嚢部挿入用徐放性固形（スティック状、フィルム状、ストリップ状）製剤について開示されている。これらの製剤は、歯肉外側に投与した時に問題となる脈管系への薬物の移行が回避でき、なおかつ、製剤は歯周ポケット内部で徐々に溶解あるいは加水分解するため、薬物の長時間の持続的放出が得られる。しかしながら、これらの製剤は高粘膜付着性であるが故に歯周ポケットに挿入するまでに他の部位に付着したり、その際に唾液によって製剤が軟化してしまい歯周ポケットへの挿入が困難になるといった問題点がある。また、重篤な歯周疾患患者における歯周ポケットの深さは10mm以上にも及び、このような歯周ポケット深部へのこれらの固形製剤の投与は、医者にとって極めて煩雑であり、技術的に極めて難しいことが指摘されている。なおかつ、これらの公報では薬物としては抗菌剤や抗生物質等について多数の記載があるが、ビスホスホン酸に関しての言及は一切されていない。

#### 【0009】

このような観点から、歯周病治療用医薬組成物において、薬物を歯槽骨へ選択的に送達させるために必要な特徴としては、歯周ポケットへの投与が可能であり、投与が簡便であり、歯周ポケット深部にまで投与できる流動性または粘度を有し



ており、歯周ポケット投与後はその場において薬物の長期間の持続的放出性を有していることである。

#### 【0010】

投与前は流動性を有し、投与部位にて薬物の持続的放出性を有する製剤としては、特公平2-34325号に、ミノサイクリン、マグネシウム化合物、水溶性高分子物質、多価アルコール、メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、可溶化剤を配合した歯周疾患治療用組成物に関する開示がある。この組成物は軟膏様を呈しており付着性を有していることから歯周ポケットに投与した場合その場で滞留し、組成物中の可塑剤が唾液と置き換わることにより該コポリマーの被膜が形成され、この被膜を通してミノサイクリンが持続的に放出する。しかしながら、この公報は実質的には組成物中のミノサイクリンの安定性向上が主たる課題であるため、薬物はミノサイクリンに限定されたものであり、ビスホスホン酸に関しては全く言及されていない。

また、他の製剤として、特公平6-67853号には、涙液と接触することによりゲル化する多糖類を含有した眼科用組成物について開示されている。この眼科用組成物は液状として眼に投与され、涙液のイオン強度に関する増加効果によってその場でゲル化することにより、薬物の徐放性を向上させている。しかしながら、本公報にはビスホスホン酸や歯周病治療に関する言及は全くなされておらず、また、歯周ポケットへの投与についても言及されていない。

この様にビスホスホン酸を歯周ポケットに投与するといった検討が全くなされていない背景として、カルシウムの存在下においてビスホスホン酸は吸収され難い難溶性の塩を形成するということが挙げられる。このことは当業者にとって周知の事実であり、また、唾液中にはカルシウムイオンが豊富に存在していることも広く知られており、ビスホスホン酸の歯周ポケットへの投与、それも唾液との接触により徐放化機能を発現する製剤中に配合した状態での投与は、ビスホスホン酸と唾液中のカルシウムイオンを長時間接触させることにつながり難溶性の塩の形成が懸念されるため、このような発想は当業者にとって最も忌み嫌うものであり、到底受け入れがたいものであった。

#### 【0011】

**【発明が解決しようとする課題】**

以上の様に、例えば、歯周病治療用医薬組成物において、ビスホスホン酸を有効成分とし、医者および患者に注射や外科手術といった技術的・肉体的負担をかけることがなく、歯周ポケットへの投与が可能であり、かつ投与が簡便であり、歯周ポケット深部にまで投与できる流動性または粘度を有しており、歯周ポケット投与後はビスホスホン酸とカルシウムイオンによる難溶性の塩を形成することが無く、歯周ポケットにおいてビスホスホン酸が持続的に放出する医薬組成物については、未だかつて誰も検討したことが無いというのが現状であった。

**【0012】****【課題を解決するための手段】**

本発明者らは上記のように、局所投与で優れた持続性を有するビスホスホン酸誘導体の医薬組成物を得ることを目的として、本発明に到達した。すなわち、ビスホスホン酸誘導体又はその塩と生理学的体液と接触することにより液体ゲル相転移を起こす基剤とを含有する医薬組成物、ビスホスホン酸誘導体又はその塩と口腔または関節腔で液体ゲル相転移を起こす基剤とを含有する医薬組成物、およびビスホスホン酸誘導体又はその塩とメタアクリル酸系コポリマー、多価アルコール及び可溶化剤とを含有する医薬組成物が有効であることを見いだしたものである。

**【0013】****【発明の実施の形態】**

以下、本発明を詳細に説明する。

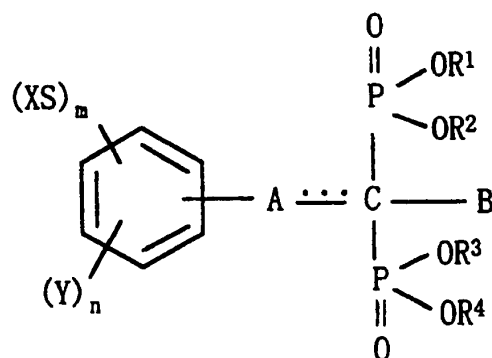
**【0014】**

本発明のビスホスホン酸誘導体又はその塩とは、生体内で安定なピロリン酸構造類縁体であり、2つのホスホン酸残基を有し、骨吸収抑制作用を有する化合物並びにその塩を意味し、例えば4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホスホン酸：アレンドロネート、N, N-ジメチル-3-アミノ-1-ヒドロキシプロピリデン-1, 1-ビスホスホン酸：ミルドロネート、オルパドロネート、1-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)プロピリデン-1, 1-ビスホスホン酸：イバンドロネート、1-ヒドロキシ-2-(3-

ピリジル) エチリデン-1, 1-ビスホスホン酸: リセドロネート、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ビスホスホン酸: エチドロネート、1-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジニル) プロピリデン-1, 1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-(1-イミダゾリル) エチリデン-1, 1-ビスホスホン酸: ゴレドロネート、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチリデン-1, 1-ビスホスホン酸: ミノドロネート、1-(4-クロロフェニルチオ) メチリデン-1, 1-ビスホスホン酸: チルドロネート、1-(シクロヘプチルアミノ) メチリデン-1, 1-ビスホスホン酸: シマドロネート、インカドロネート、6-アミノ-1-ヒドロキシヘキシリデン-1, 1-ビスホスホン酸: ネリドロネート、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エタン-1, 1-ビスホスホン酸、および、一般式 (I)

【0015】

【化2】



[式中、Xは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基、フェニル基またはナフチル基（フェニル、ナフチル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ハロゲン、または水酸基で置換されていてもよい）を表し、Yは炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子数2～8の直鎖または分岐鎖アルケニル基、炭素原子数3～8のシクロアルキル基、炭素原子数1～8のアルコキシ基またはハロゲン（パラ位に置換した塩素を除く）を表し、m、nはそれぞれ独立して0～3の整数を表し、 $\cdots$ は二重結合または単結合を表し、Aは  $-(D)-b-$

(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>— (Dは硫黄、酸素、NR<sup>5</sup> (R<sup>5</sup>は水素または炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す、ただし、Dは直接メタンビスホスホン酸に結合する、cは0～3の整数であり、bは0または1である)、または — (CH=CH) d—CH= (dは0または1であり、Aが — (CH=CH) d—CH= を表す場合、Bは存在しない)であり、Bは水素、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基 (アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルである) を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、水素、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい] で表されるメタンビスホスホン酸誘導体が挙げられる。

## 【0016】

上記ビスホスホン酸の中でも一般式 (I) に記載のものが好ましく用いられる。

。

## 【0017】

好ましくは、上記一般式 (I) で表されるメタンビスホスホン酸誘導体の中で、置換基が以下のものである。置換基XSのXとして用いられる炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素、もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-アミノエチル、2-N-メチルアミノエチル、2-N, N-ジメチルアミノエチル、2-ヒドロキシエチル、2-アルコキシエチル、2-トリアルキルシロキシエチル、2-アミノプロピル、2-N-メチルアミノプロピル、2-N, N-ジメチルアミノプロピル、3-アミノプロピル、3-N-メチルアミノプロピル、3-N, N-ジメチルアミノプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-アルコキシプロピル、2-トリアルキルシロキシプロピル等が挙げられる。また、他のXはフェニル、置換フェニル、ナフチル、置換ナフチルである。フェニル、ナフチル基の置換基として、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、

ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられ、炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基として、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素。置換基 X の位置はオルト、パラ、メタである。置換基 Y の炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。炭素原子数 2～8 の直鎖または分岐鎖アルケニル基は、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル等が挙げられる。炭素原子数 3～8 のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。炭素原子数 1～8 のアルコキシ基はメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。ハロゲンはフッ素、塩素（パラ位に置換された塩素は除く）、臭素またはヨウ素が挙げられる。置換基 Y の位置は特に限定されない。

### 【0018】

A が  $-(D)-b-(CH_2)_c-$  であり、 $\cdots$  が単結合を示す場合、D は硫黄、酸素、 $NR^5$  ( $R^5$  は水素または炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す)、または  $CH_2$  であり、 $c$  は 0、1、2、または 3、 $b$  は 0 または 1 である（ただし、 $b=0$  の場合は  $c=0$  である）。より好ましくは  $b$  および  $c$  は独立して 0 または 1 である。更に、B が水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキルである）で、かつ D が硫黄、酸素または  $NR^5$  ( $R^5$  は前記定義に同じ）で  $b=1$  の場合、 $c=0$  のものは化学的に不安定なため好ましくない。しかし、この場合でも  $c$  が 1、2 または 3 のものは安定であり好ましい。特に好ましい A の具体例としては、S、NH、O、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $SCH_2$ 、 $SCH_2CH_2$ 、 $SCH_2CH_2CH_2$ 、 $NHCH_2$ 、 $OCH_2$  等である。また、フェニル基が A を介さずに（すなわち、 $b=c=0$  のケース）、メタンビスホスホン酸の炭素に直結する化合物も含まれる。また、A が  $-(CH=CH)_d-CH=$  の場合とは  $\cdots$  が二重結合

であり、Bが存在しない場合を意味し、ここでdは0または1である。B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ が表す炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。また、Bがトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルである）である場合の、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルも同様である。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ が表す薬理的に許容される陽イオンとしては、金属陽イオン、アンモニウム $NR^6$ （ただし $R^6$ は水素または炭素原子数1～8の直鎖、または分岐鎖アルキル基である）等が挙げられる。特に好ましい金属陽イオンは、アルカリ金属類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等、およびアルカリ土類金属類、例えばマグネシウム、カルシウム等の陽イオンである。しかし、他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛、鉄等の陽イオンも本発明に含まれる。アンモニウムとしては、アンモニア、一級アミン、二級アミン、三級アミンのアンモニウムおよび四級アンモニウムである。これらとしては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、プロピルアミン、ジプロピルアミン、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、イソブチルアミン、*t*-ブチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアンモニウムおよびテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム等が挙げられる。中でもナトリウム、カリウム、アンモニア、アルキルアミンの陽イオンが好ましい。また、 $R^1$ ～ $R^4$ において陽イオンは同一でも異なってもよく、また、陽イオンと水素が混合したもの、例えば一陽イオン塩、二陽イオン塩、三陽イオン塩も本発明に含まれる。好ましくは、一般式(I)で示されるメタンビスホスホン酸誘導体は、 $R^1$ ～ $R^4$ の全てが水素からなるもの、 $R^1$ ～ $R^4$ のうち3つが水素で、残り1つがナトリウムであるもの、または3つが水素で、残りの1つがアンモニウムであるもの、または $R^1$ ～ $R^4$ のうち2つが水素で、残りの2つがナトリウムであるもの、または2つが水素で、残りの2つがアンモニウムの化合物である。

【0019】

より好ましくは、一般式 (I) で表されるメタンビスホスホン酸の中でも、X が炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、Y は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、炭素原子数 2～8 の直鎖または分岐鎖アルケニル基または炭素原子数 3～8 のシクロアルキル基、炭素原子数 1～8 のアルコキシ基またはハロゲン（パラ位に置換された塩素は除く）であり、m、n は 0 または 1 であり、・・・が単結合であり、A が  $-S-(CH_2)_c-$ （c は 0、1、2 または 3 である）であり、B は水素または炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、水素、炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい、化合物であり、更により好ましくは、（4-メチルチオフェニル）チオメタン-1，1-ビスホスホン酸又はその塩である。

#### 【0020】

前記一般式 (I) で表されるメタンビスホスホン酸は、特公平 8-26048 号において開示された方法で製造することができる。なお、本発明で用いられるビスホスホン酸誘導体又はその塩は、単独もしくは 2 種以上組み合わせて配合することができ、組成物全体に対して 0.0001～1 重量%（1 μg/g～10 mg/g）程度の配合が好ましい。

#### 【0021】

本発明の基材として好ましいものの一例としては、生理学的体液との接触により液体-ゲル相転移を起こすものが挙げられ、生理学的体液とは、生体内の脈管または組織・細胞の間を満たす全ての液体の総称であり、例えば口腔または関節腔で液体-ゲル相転移を起こす基剤、および該基剤を含有する組成物との接触により、口腔または関節腔で該基剤および該組成物をゲル化させることができる液体であり、口腔又は関節腔においては、唾液、疾患部位からの浸出液、関節腔内の滑液等が挙げられる。このような生理学的体液との接触により相転移を起こす基剤としては、生理学的体液と接触することにより液体-ゲル相転移を起こす高分子物質が好ましく、例えば、ジェランガム、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、グアーガム、ペクチン、ポリアクリル酸ナトリウム、カードラン等が挙げ

られ、更に好ましい高分子物質は多糖類であり、特にジェランガム、カラギーナンが好ましい。

#### 【0022】

また他の好ましい基剤の例としては口腔または関節腔で液体ゲル相転移を起こす基剤が挙げられ、口腔または関節腔に投与された時の環境でゲル化を起こすものであり、薬学的に許容されるものであれば特に限定はなく一般的に公知のものが使用でき、好ましいものとしては、1. 口腔または関節腔内の熱、2. イオン強度および/または3. pHによりゲル化する高分子物質が挙げられ、1. 熱により液体ゲル相転移を起こす高分子物質としては、例えば、ヒト体温付近でゲル化するポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール類であるブルロニック（登録商標）やポロクサマー（登録商標）、または、メチルセルロース、ヒドロキシセルロース等が挙げられる。

#### 【0023】

2. イオン強度により液体ゲル相転移を起こす高分子物質としては、前述の通り、口腔または関節腔内において生理学的体液と接触することにより液体ゲル相転移を起こす高分子物質が好ましい。

#### 【0024】

なお、上記組成物は、口腔または関節腔に未ゲル化液体形態として投与され、該投与部位においてゲル化することが可能であり、好ましく用いられる。特に、該組成物は歯周病治療用として歯周ポケットに局所投与する場合、投与時は歯周ポケットへの投与が簡便であり、歯周ポケット深部にまで投与できる流動性または粘度を有している未ゲル化液体形態であることが望ましく、投与後の該組成物は、歯周ポケットにおいて唾液および/または歯周疾患部位からの滲出液との接触によってゲル化し、含有しているビスホスホン酸誘導体又はその塩が持続的に放出される。より具体的に説明すると、該組成物中に含有している該基剤がジェランガムおよび/またはカラギーナンである場合、該組成物はビスホスホン酸誘導体又はその塩を含んだ流動性を有する水溶液として歯周ポケットに投与すると、その深部にまで水溶液は到達することができ、その場で唾液および/または歯周疾患部位からの滲出液中のカルシウムイオンによりゲル化し、該組成物中に含



有しているビスホスホン酸誘導体又はその塩が、カルシウムイオンとの間で難溶性の塩を形成すること無く持続的に放出され、特に好ましい例である。なお、ここで言うところの流動とは、特に具体的粘度を規定している訳ではなく、形が定まらず動くことであり、固体ではないということを意味している。

#### 【0025】

上記組成物中にイオン源として予めカルシウム等のイオンを放出する化合物を添加することにより、イオン強度により液体-ゲル相転移を起こす基剤のゲル化を増強できるが、過剰量の添加においては投与前にゲル化が進行し、組成物の流動性が損なわれる恐れがあるため必要最低限とする必要がある。

#### 【0026】

上記液体-ゲル相転移を起こす基剤は、単独もしくは2種以上を組み合わせる配合することができ、熱により液体-ゲル相転移を起こす基剤同士、またはイオン強度により液体-ゲル相転移を起こす基剤同士、あるいは両者の組み合わせも可能であり、これらの基剤の合計量は組成物全体に対して0.1～20重量%程度の配合が好ましい。

#### 【0027】

本発明のビスホスホン酸誘導体又はその塩は、該医薬組成物中に溶解状態、懸濁状態、および／または微粒子担体に担持させた状態として存在させることができる。ここでいう微粒子担体としては、(1)エチルセルロース、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、ゼラチン、ポリアクリルアミド等の天然および合成高分子の内部にビスホスホン酸誘導体又はその塩を封入したマイクロカプセルやナノカプセル、(2)アルブミン、デンプン、ゼラチン、ポリ乳酸からなる小球体（ミクロスフェアやナノスフェア）、(3)エマルションやリピッドミクロスフェア、(4)脂質二分子膜からなる小胞体（リポソーム）、(5)イオン交換樹脂等のイオン交換能を有する物質、等のマイクロキャリア、ナノキャリアが挙げられ、これら微粒子担体の基剤としては薬学的に許容されるものであれば特に限定はなく一般的に公知のものが使用でき、また、微粒子担体の製造は通常の製剤化技術に従って調製することが可能である。ビスホスホン酸誘導体又はその塩を微粒子担体として上記医薬組成物中に含有させることにより

、該医薬組成物からビスホスホン酸誘導体又はその塩のより持続的な放出が達成できる。

#### 【0028】

本発明における投与部位とは、特に限定されるものではないが、例えば口腔または関節腔などのビスホスホン酸誘導体又はその塩が有する骨吸収抑制作用が有効に働く場所が好ましく、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、骨paget病、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎等に対して、本発明の医薬組成物の特徴が発揮される部位、例えば、骨損失が認められる関節部位が挙げられる。特に、本発明の医薬組成物を歯周病治療用として投与する場合は、歯周ポケットが好ましい。

#### 【0029】

本発明における前記投与部位への投与方法としては、口腔または関節腔で例示するとビスホスホン酸誘導体又はその塩が有する骨吸収抑制作用が有効に働く場所に投与できる方法であれば特に限定はないが、好ましい投与方法として注射による局所投与が挙げられる。特に、本発明の医薬組成物を歯周病治療用として歯周ポケットに投与する場合、実開平1-62845号、特開平4-117959号、実用新案登録番号第3035448号、特開2000-107298号等に記載されている鉤状の先細ノズルを有する注入器による投与が好ましい。

#### 【0030】

本発明における医薬組成物の投与量としては、含有しているビスホスホン酸誘導体又はその塩の骨吸収抑制作用が有効に発揮される量であり、前記投与部位に投与可能な量であれば特に限定はない。また、本発明の医薬組成物には、その目的、組成物の種類に応じて、適宜公知の賦形剤、結合剤、着色剤、矯味矯臭剤、香料、界面活性剤、甘味剤、防腐剤等の成分を配合することができる。なお、本発明の医薬組成物の製造方法としては、通常の製剤化技術に従って調製することが可能である。

#### 【0031】

前記生理学的体液との接触又は口腔、関節腔で液体-ゲル相転移を起こす基剤を用いる医薬品組成物以外に、ビスホスホン酸誘導体又はその塩を有効成分として含有する医薬組成物のもう一つの形態として、該有効成分、メタクリル酸系コ

ポリマー、多価アルコールおよび可溶化剤を含有する組成物が開示できる。

#### 【0032】

メタアクリル酸系コポリマーとは、メタクリル酸エステルを主成分とし、これにアクリル酸エステル類、メタアクリル酸エステル類等を共重合させたコポリマーであり、特に限定されるものではないが、特に好ましいメタアクリル酸系コポリマーとしては、EUDRAGIT RS PO（登録商標）として知られているアクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマーが挙げられる。該コポリマーは組成物全体に対して0.5～10.0重量%程度の配合が好ましい。

#### 【0033】

多価アルコールとしては、グリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等が単独もしくは2種以上混合して用いられ、組成物全体に対して40～90重量%程度の配合が好ましい。なお、上記多価アルコール中には所望により水溶性高分子物質を添加しても良く、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カラギーナン、ローカストビーンガム、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、トラガントガム、デンプン、スクシノグルカン等が挙げられ、これらは単独もしくは2種以上組み合わせて配合することができ、組成物全体に対して0～10重量%程度配合することができる。

#### 【0034】

また可溶化剤は、前述のコポリマーを溶解するものであって、前述の多価アルコールとは相溶しないものが好ましく、かかる可溶化剤としては、トリアセチン、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピル、クエン酸トリエチル等が挙げられ、これらは単独でも、2種以上併用しても良く、組成物全体に対して5～25重量%程度の配合が好ましい。

#### 【0035】

この医薬組成物は歯周ポケットに投与された場合、その場において組成物中の可溶化剤が唾液と置き換わることにより該コポリマーの被膜が形成され、この被膜を通してビスホスホン酸誘導体又はその塩がカルシウムイオンとの間で難溶性

の塩を形成すること無く持続的に放出される。

#### 【0036】

この医薬組成物の歯周ポケットへの投与方法としては、前記2種の液体ゲル相転移を起こす基材を用いる場合と同様に、実開平1-62845号、特開平4-117959号、実用新案登録番号第3035448号、特開2000-107298号等に記載されている鉤状の先細ノズルを有する注入器による投与が好ましい。

#### 【0037】

本医薬組成物の歯周ポケットへの投与量としては、前記2種の液体ゲル相転移を起こす基材を用いる場合と同様に、含有しているビスホスホン酸誘導体又はその塩の骨吸収抑制作用が有効に発揮される量であり、前記投与部位に投与可能な量であれば特に限定はない。また、本医薬組成物には、その目的、組成物の種類に応じて、適宜公知の賦形剤、結合剤、着色剤、矯味矯臭剤、香料、界面活性剤、甘味剤、防腐剤等の成分を配合することができる。なお、本医薬組成物の製造方法としては、通常の製剤化技術に従って調製することが可能である。

#### 【0038】

##### 【実施例】

以下、実施例および実験例により本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。なお、配合量の数値は、特に記載しない限りは「重量%」を意味する。また、ビスホスホン酸化合物は、特に記載しない限りは「(4-メチルチオフェニル)チオメタン-1, 1-ビスホスホン酸二ナトリウム塩」を意味し、メタアクリル酸系コポリマーは、特に記載しない限りは「アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー」を意味し、試験液として使用した人工唾液は、Biomaterials 20, 55-60 (1999) を参考にして下記組成の水溶液として調製した。

#### 【0039】

##### 人工唾液の組成

リン酸二水素カリウム : 2.5 mM/L

リン酸水素二ナトリウム : 2.4 mM/L

炭酸水素カリウム	: 15.0	mM/L
塩化ナトリウム	: 10.0	mM/L
塩化マグネシウム	: 1.5	mM/L
塩化カルシウム	: 1.5	mM/L
クエン酸	: 0.15	mM/L

水酸化ナトリウムあるいは塩酸にて pH 6.7 に調整

#### 実施例 1

【0040】

【表 1】

成分	(メーカー、商品名)	配合量 (%)
ビスホスホン酸化合物	(東レ)	0.20
ジェランガム	(三栄源エフ・エフ・アイ、GELRITE)	1.00
蒸留水	(大塚製薬、注射用蒸留水)	98.80
合計		100.00

蒸留水にビスホスホン酸化合物を溶解し、この水溶液を 90℃ 以上に加熱し、そこにジェランガムを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解して表 1 に示す未ゲル化液体形態の組成物を得た。

【0041】

#### 実施例 2

【0042】

【表 2】

成分	(メーカー、商品名)	配合量 (%)
ビスホスホン酸化合物	(東レ)	0.20
カラギーナン	(伊那食品工業、カラギナン PA-5)	1.75
蒸留水	(大塚製薬、注射用蒸留水)	98.05
合計		100.00

蒸留水にビスホスホン酸化合物を溶解し、この水溶液を 80℃ 以上に加熱し、そこにカラギーナンを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解して表 2 に示す未ゲル化液体形態の組成物を得た。

【0043】

#### 実施例 3

## 【0044】

【表3】

成分	(メーカー、商品名)	配合量 (%)
ビスホスホン酸化合物	(東レ)	0.20
カラギーナン	(伊那食品工業、カラギナンPA-5)	0.75
ジェランガム	(三栄源エフ・エフ・アイ、GELRITE)	0.75
蒸留水	(大塚製薬、注射用蒸留水)	98.30
合計		100.00

蒸留水にビスホスホン酸化合物を溶解し、この水溶液を80℃以上に加熱し、そこにカラギーナンを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解し、その後この水溶液を90℃以上に加熱し、そこにジェランガムを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解して表3に示す未ゲル化液体形態の組成物を得た。

## 【0045】

## 実施例4

## 【0046】

【表4】

成分	(メーカー、商品名)	配合量 (%)
ビスホスホン酸化合物	(東レ)	0.20
ヒドロキシエチルセルロース	(Hercules、NATROSOL 250L NF)	0.30
グリセリン	(旭電化工業、濃グリセリン)	85.50
メタアクリル酸コポリマー	(レーム、EUDRAGIT RS P0)	3.00
トリアセチン	(有機合成薬品工業、トリアセチン)	11.00
合計		100.00

グリセリンを100℃に加熱し、そこにビスホスホン酸化合物を添加し良く分散し、引き続き攪拌することに溶解した。その後この溶液にヒドロキシエチルセルロースを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解して組成物を得た。

## 【0047】

一方、EUDRAGIT RS P0をトリアセチンに溶解した溶液を調製し、これを前記組成物に添加し、均一に混合することによって表4に示す軟膏様の組成物を得た。

## 【0048】

## 比較例1

【0049】

【表5】

成分	(メーカー、商品名)	配合量 (%)
ビスホスホン酸化合物	(東レ)	0.20
ヒドロキシエチルセルロース	(Hercules, NATROSOL 250L NF)	0.30
グリセリン	(旭電化工業、濃グリセリン)	88.50
トリアセチン	(有機合成薬品工業、トリアセチン)	11.00
合計		100.00

グリセリンを100℃に加熱し、そこにビスホスホン酸化合物を添加し良く分散し、引き続き攪拌することに溶解した。その後この溶液にヒドロキシエチルセルロースを添加し良く分散し、引き続き攪拌することによって溶解して組成物を得た。これにトリアセチンを添加し、均一に混合することによって表5に示す軟膏様の組成物を得た。

【0050】

被験物質からのビスホスホン酸化合物の溶出性は、以下の実験にて確認した。なお、実験装置としては日本薬局方溶出試験法第2法の装置及び条件（試験液量：500mL、試験液温度：37℃、パドル回転数：50rpm）を準用した。

【0051】

## 実験例1（溶出試験1）

軟膏用セル底部（アクリル樹脂製で底面のある円筒、内径31mm、高さ5mm）に被験物質3.8gを採取し、その上にスクリーン（ステンレス製金網、外径35mm、目開き500μm）を置き、更にスクリーンが外れない様に軟膏用セル蓋部（アクリル樹脂製で直径31mmの開口した天面のある円筒）を被せて固定する。

【0052】

ビーカーに試験液として蒸留水を入れ、そこに実施例1の組成物を採取した前述の軟膏セルを浸漬し、試験液中に溶出したビスホスホン酸化合物の割合を経時的に測定した。

【0053】

同様に、ビーカーに試験液として人工唾液を入れ、そこに実施例1、実施例2、実施例3の組成物を各々採取した前述の軟膏セルをそれぞれ個別のビーカーに

浸漬し、試験液中に溶出したビスホスホン酸化合物濃度を経時的に測定した。結果を図 1 に示した。

#### 【0054】

この結果から明らかな如く、本発明の組成物はビスホスホン酸化合物を蒸留水中では速やかに溶出したが、人工唾液中ではビスホスホン酸はカルシウムイオンとの間に難溶性の塩を形成することなく、徐放的に溶出することが理解される。

#### 【0055】

##### 実験例 2 (溶出試験 2)

軟膏用セルは実験例 1 と同様のものを用い、被験物質も同様に 3.8 g 採取した。

ビーカーに試験液として人工唾液を入れ、そこに実施例 4、比較例 1 の組成物を各々採取した前述の軟膏セルをそれぞれ個別のビーカーに浸漬し、試験液中に溶出したビスホスホン酸化合物濃度を経時的に測定した。結果を図 2 に示した。

この結果から明らかな如く、人工唾液中において比較例ではビスホスホン酸化合物を速やかに溶出したが、実施例 4 ではビスホスホン酸はカルシウムイオンとの間に難溶性の塩を形成することなく、徐放的に溶出することが理解される。

#### 【0056】

##### 【発明の効果】

本発明のビスホスホン酸誘導体又はその塩を含有する医薬組成物は、未ゲル化形態として投与され、該投与部位においてゲル化する、若しくは投与部位において皮膜を形成し効果を発揮するものであり、例えば、従来歯周ポケットへの投与が困難と考えられていたビスホスホン酸化合物の歯周ポケットでの持続放出が可能となり、歯槽骨へ選択的にビスホスホン酸化合物を送達することができ、歯槽骨吸収抑制剤並びに歯周病治療用医薬組成物として有用である。

##### 【図面の簡単な説明】

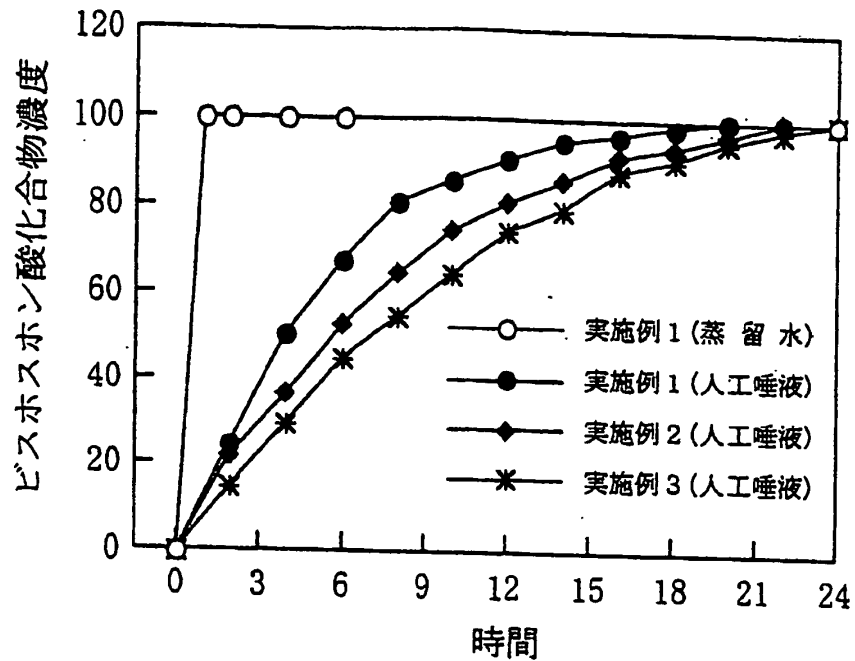
【図 1】 各組成物を各試験液（蒸留水および人工唾液）に浸漬後の試験液中のビスホスホン酸化合物濃度の経時変化。縦軸は試験液中のビスホスホン酸化合物濃度を、各組成物採取量中のビスホスホン酸化合物濃度を 100 として表示。横軸は各組成物の試験液浸漬後の経過時間。



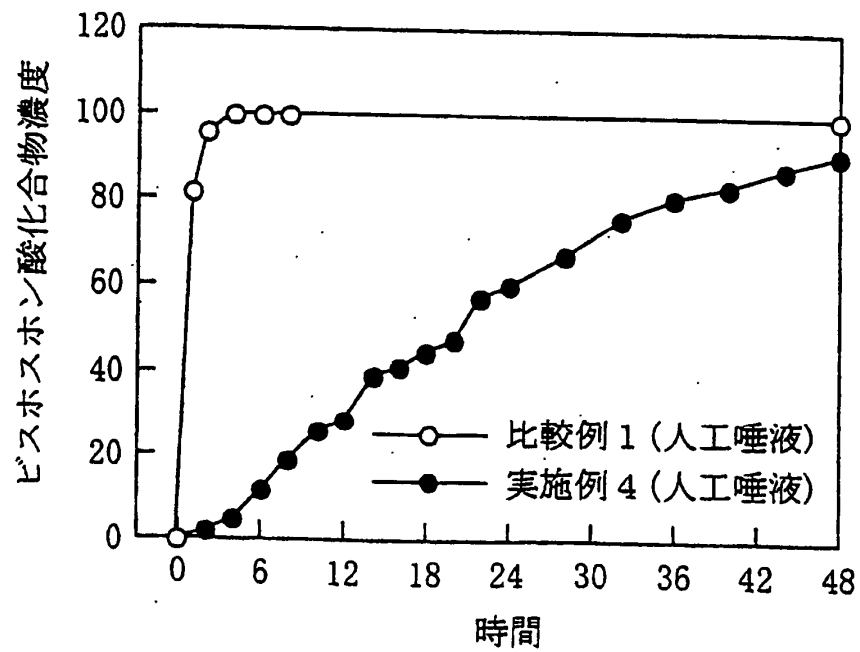
【図2】 各組成物を人工唾液に浸漬後の人工唾液中のビスホスホン酸化合物濃度の経時変化。縦軸は人工唾液中のビスホスホン酸化合物濃度を、各組成物採取量中のビスホスホン酸化合物濃度を100として表示。横軸は各組成物の人工唾液浸漬後の経過時間。

【書類名】図面

【図1】



【図2】



**【書類名】 要約書****【要約】****【課題】**

口腔、関節腔等の局所投与で優れた持続性を有するビスホスホン酸誘導体医薬組成物の提供。

**【解決手段】**

ビスホスホン酸誘導体又はその塩と生理学的体液と接触することにより液体ーゲル相転移を起こす基剤とを含有する医薬組成物、ビスホスホン酸誘導体又はその塩と口腔または関節腔で液体ーゲル相転移を起こす基剤を含有する口腔または関節腔投与用組成物及びビスホスホン酸誘導体又はその塩とメタアクリル酸系コポリマー、多価アルコール及び可溶化剤とを含有する医薬組成物。

特願 2002-249838

出願人履歴情報

識別番号

[000003159]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

氏 名

東レ株式会社

2. 変更年月日

2002年10月25日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

氏 名

東レ株式会社